70

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SÉRO-DIAGNOSTIC MACROSCOPIQUE

ET MENSURATIF

DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1915 — N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Joseph-Édouard-Octave GANACHAUD

Né à Port-Louis (Ile Maurice), le 30 septembre 1888.

Ancien externe des Hôpitaux de Paris.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU

SÉRO-DIAGNOSTIC MACROSCOPIQUE ET MENSURATIF DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. A. CHANTEMESSE, *Professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1915

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie biologique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL, TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	N.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE, LANDOUZY, GILBERT, CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, N., HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène clinique de la 1re enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (Henri)	MULON	SCHWARTZ
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

VU ET APPROUVÉ

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Regrets éternels.

A MA MÈRE

Nom adoré entre tous, dont le relief est tout de dévouement le plus sublime.

A MON ÉPOUSE CHÉRIE

Gage d'amour inaltérable.

A MES DEUX SŒURS

Témoignage de profonde affection et de sincère reconnaissance.

A MA TANTE ET BONNE MARRAINE
THÉRÉSA FIBICH

Souvenir de sa grande sollicitude.

51485

A MA BELLE-MÈRE

Souvenir d'affection.

A MON BEAU-PÈRE Le Docteur GUIBERT

Dont l'amitié qui nous unit, consacrée par le temps, a grandi par les événements.

A MON ONCLE AFFECTIONNÉ ET PARRAIN

Le Docteur Ed. FIBICH

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Dont les sages conseils et l'agréable érudition m'ont si souvent été utiles.

A MON GRAND-ONCLE, ESTIMÉ ET VÉNÉRÉ

George GUIBERT

Avocat, Conseil du Roi d'Angleterre.

Dont l'appui reçu dans mes très jeunes années n'a jamais été oublié.

A MON COUSIN George GUIBERT, Avoué

Qui s'est toujours occupé de mes affaires avec ce tact, cette discrétion et ce désintéressement qui sont les attributs de sa gentilhommerie.

A Lady NAZ et A Mademoiselle H. NAZ

pensées de bonne affection.

A TOUTE MA FAMILLE ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE ET MAITRE

MONSIEUR A. CHANTEMESSE

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Paris,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ

Il n'y a pas que ceux-là à qui nous avons été attaché d'une façon toute particulière, il y a aussi toute une phalange d'autres Maîtres de cette Faculté de Paris dont l'auréole de science rayonne jusqu'au-delà des mers. Que de fois une parole entendue au hasard d'une leçon suivie, un conseil ou un exemple recueilli au hasard d'une « clinique » assistée, laisse en nous un germe qui fleurit un jour, parfois bien des mois ou des ans après? Et si c'est à nous que va le remerciement du malade guéri, c'est à eux, ces Maîtres, semeurs continuels de vies humaines que doit aller notre reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Pendant l'année 1911-1912 que nous avons eu l'honneur de passer, comme externe, dans le service de M. le professeur Chantemesse, à l'Hôtel-Dieu de Paris, nous avons vu naître le procédé que nous préconisons aujourd'hui, pour le séro-diagnostic macroscopique de la fièvre typhoïde, et, immédiatement nous avons pu nous convaincre des signalés services qu'il était appelé à rendre à la clinique et aux praticiens.

Le hasard nous ayant rendu témoin de faits, où des médecins honorables et instruits, pour essayer d'établir un diagnostic positif de fièvre typhoïde dans certains cas hésitants, avaient recours à la diazo-réaction, dont les infidélités leur étaient pourtant connues, notre conviction fut alors immédiatement faite qu'un « procédé de laboratoire » se réduisant à une simple réaction chimique, triompherait toujours en pratique, dût-elle avoir l'incertitude de la diazo-réaction.

Aussi ayant vu à l'œuvre le procédé macroscopique de MM. Chantemesse et Rodriguez, nous ayant fait,

par nous-mêmes, notre foi en sa remarquable simplicité et sa haute précision, nous croyons faire œuvre utile en choisissant comme thèse ce sujet à qui l'autorité de son auteur est le plus sûr garant de sa valeur.

Après avoir dit ce que c'est que la fièvre typhoïde, après avoir fait ressortir, les grandes difficultés qui entourent souvent son diagnostic, ce qui explique les multiples méthodes de laboratoire innovées dans le but de le solutionner, après avoir exposé ces procédés et attiré l'attention sur leurs difficultés pratiques, nous exposerons le procédé en question qui se réduit à la simplicité d'une réaction chimique, précise et sûre.

Puissions-nous, — c'est là notre but et notre vœu — contribuer ainsi à la solution de ce diagnostic de la fièvre typhoïde qui se partage aujourd'hui entre l'art, qui est personnel et variable, et la science qui est impersonnelle et invariable.

CHAPITRE I

LE PROCESSUS TYPHOÏDIQUE

« La fièvre typhoïde est une maladie générale qui traduit l'ensemble des actions et des réactions que provoque dans les fonctions, la structure et l'harmonie de l'organisme, l'invasion du bacille typhique » (Chantemesse), elle existe depuis la haute antiquité, mais n'a été isolée définitivement du groupe disparate et complexe des « fièvres » qu'après le remarquable mémoire de Louis (1829) : merveilleuse étude anatomo-clinique de la question et bréviaire des générations suivantes.

Plusieurs auteurs avant lui, tel Huxham (1739) l'avaient décrite comme une entité morbide distincte « fièvre lente nerveuse », mais leur voix ne fut entendue que de quelques-uns, et leur écho s'évanouit bientôt sous un nouveau chaos de dénominations diverses, images de compréhensions cliniques les plus variées et les plus ambiguës. Si bien que l'obscurité la plus grande régnait encore sur ce sujet au début du XIXe siècle, où

la lumière recommença à se faire avec Petit, Serres et Bretonneau dont les travaux furent le prélude de l'œuvre de Louis d'où est sorti le nom de fièvre typhoïde.

Quant à son étiologie, malgré le mystère qui enveloppait à cette époque sa spécificité, certains cliniciens, avec ce génie clairvoyant qui caractérisait les médecins du passé, avaient entrevu plusieurs de ses côtés : la contagion (1) et le rôle joué par l'eau (2); mais c'est l'avènement de la bactériologie qui éclaira réellement cette question, et la découverte du microorganisme (1881) qui la confirma définitivement.

Ce microorganisme de la fièvre typhoïde connu comme bacille d'Eberth, du nom de l'auteur qui le décrivit le premier, est un petit bâtonnet de 2 à 4 μ beaucoup plus long que large, très mobile, grâce à la présence de cils vibratils. Il n'a été isolé et cultivé pour la première fois qu'en 1884, par Gaffky, dont les travaux furent repris, vulgarisés et complétés en France par MM. Chantemesse et Widal (1887), qui en firent une étude complète au point de vue morphologique et biologique. Ce bacille se colore facilement par les couleurs basiques

(1) Dr Leuret. Académie de Médecine, 1828.

Bretonneau. Notice sur la contagion de la dothiénentérie, lue à l'Acad. de Médecine, 7 juillet 1829 (*Archives de Méd.*, 1829, t. XXI).

Gendron. Dothiénentérites observées aux environs de Château-du-Loir. (*Arch. de Méd.* 7e année t. XX.

Piedvache. Recherches sur la contagion de la fièvre typhoïde et principalement sur les circonstances dans lesquelles elle a lieu. (*Mém. de l'Acad. de Méd.*, 1850)..

Budd. *Typhoïd fever etc.*, London 1873.

Murchison. Contribution to the étiology of continued fevers. (*Méd. Chir. trans.*, 1858.

(2) Jaccoud. *Acad. de Méd.*, 1877 et Bouchard, *Congrès de Genève*, 1877, apportent des preuves de la transmission par l'eau.

d'aniline, et présente dans les cultures un certain degré de polymorphisme suivant le milieu sur lequel il pousse : tantôt grêle (bouillon); tantôt renflé à une extrémité (pomme de terre); tantôt en navette (gélatine phéniquée).

L'aspect macroscopique de la culture n'a rien de caractéristique, sur plaques au bout de 5 à 6 jours les colonies présentent quelquefois un aspect valonné et sinueux, que MM. Chantemesse et Widal ont comparé à une montagne de glace ; mais ce sont là des caractères inconstants.

L'identification du bacille se faisait avant la découverte des réactions de fixation, de précipitation et surtout d'agglutination par ses réactions biologiques qui sont très différentes de celles des microbes du même groupe (colibacille, dysentérie, paratyphique) avec lesquels il a été souvent confondu.

Rappelons donc que le bacille d'Eberth ne liquéfie pas la gélatine, qu'il ne produit pas d'indol dans l'eau peptonée, qu'il ne fermente pas le glucose, lactose, maltose, mannite, qu'il est bleu sur le milieu de Drigalski au tournesol ; incolore sur le milieu d'Endo à la fuschine ; ces différentes recherches sont aujourd'hui superflues, la constatation de l'agglutination d'un microbe par un sérum de malade atteint de fièvre typhoïde (Widal) ou d'animaux immunisés (Pleiffer et Koll) suffit pour certifier que ce microbe est le bacille d'Eberth.

Depuis 1900 il est très facilement cultivé du sang des typhiques (voir chap III, p. 31).

Il est facultativement anaérobie ou aérobie, mais sur-

tout aérobie, se développant beaucoup mieux à l'air, peu résistant à la chaleur 60° à 70° en tubes capillaires (Chantemesse et Widal); très résistant au froid, encore vivant après un séjour de trois mois dans un bloc de glace (Chantemesse et Widal); résistant également à la dessication, vivant encore après deux mois dans du sable ou de la terre desséchée (Bezançon) et cinq mois et demi dans le sol arrosé où il pénètre jusqu'à une profondeur de cinquante centimètres (Grancher et Deschamps).

Quant à son produit soluble ou toxine elle a été étudiée principalement par Brieger et Frankel (1890), Sanarelli (1894), Chantemesse (1898), Bandi, Balthazard (1903).

La connaissance complète de ce bacille a été capitale et a permis de solutionner une fois pour toute un des plus importants problèmes de la prophylaxie typhoïdique : la transmission du germe par l'eau, auquel l'hygiène avait déjà répondu d'une façon éclatante (1) et que l'Académie dans sa séance du 1er mars 1910 reconnaissait comme « la cause la plus immédiate de l'endemico-épidémicité de la fièvre typhoïde ».

Quant au rôle joué par l'air, sans pouvoir nier sa possibilité, on ne peut accepter sans réserve sa probabilité et il semblerait qu'ici ce soit la déglutition des poussières atmosphériques souillées de bacilles qui joue le principal rôle, aussi la part que prend l'appareil respiratoire n'est que toute secondaire par rapport à celle si importante de l'appareil digestif où, générale-

(1) *Extinction de l'épidémie de Croydon sur les démarches de Carpenter*, 1865.

ment, l'infection pénètre à la faveur des mains, des aliments et de l'eau et peut-être des grains de poussières.

Et alors comme dans toute infection deux adversaires vont se trouver aux prises, d'une part l'envahisseur : le microbe et sa toxine; d'autre part le défenseur : l'organisme, dont les merveilleuses ressources défensives entrent tout de suite en jeu.

C'est par la bouche avons-nous dit que l'envahisseur pénètre et c'est par l'intestin qu'il envahit l'organisme à la faveur d'une brèche faite au mur intestinal et c'est là un fait fréquemment réalisé. Depuis son entrée jusqu'à sa diffusion, il aura à lutter; d'abord, dans l'estomac où l'action de l'acide chlorydrique lui est contraire, puis dans l'intestin, où il aura à lutter pour l'existence avec la flore microbienne abondante, parfois pathogène, généralement bienfaisante, qui s'y trouve. Qu'il triomphe de tous ces obstacles et le voilà dans l'organisme. Ici deux voies s'ouvrent à lui pour l'envahissement : 1° la voie lymphatique; 2° la voie sanguine; toutes deux bien défendues. La voie lymphatique le dirigera vers ses ouvrages de défense qui barrent toutes ses routes : les ganglions lymphatiques (d'où gonflement précoce des ganglions mésentériques ce qui témoigne de la porte d'entrée), et ce n'est donc qu'après avoir triomphé de ces multiples barrières, qu'il pourra arriver, par le canal thoracique, dans la circulation générale.

La voie sanguine, par la veine porte, le dirigera vers le foie, cet organe aux fonctions multiples et primordiales, ouvrage retranché de cette frontière de ravitaillement et d'envahissement : l'intestin; que le microbe triomphe

et le voilà arrivant encore dans la circulation générale.

Certaines causes peuvent intervenir dans cette lutte soit en exaltant la virulence du germe ou en affaiblissant la résistance de l'organisme dont la défense est naturellement proportionnelle à la force.

Si les causes agissant dans le premier sens, tels les milieux, les saisons, etc; échappent habituellement à notre contrôle, et sont d'ailleurs négligeables, il n'en n'est plus de même de celles qui agissent dans le deuxième sens et qui peuvent se ramener à un mot : *surmenage*, qu'il soit physique, moral ou intellectuel. En effet, notre organisme est assimilable à un terrain où quelquefois le hasard, souvent nous-mêmes, par insousiance de l'hygiène ou ignorance des faits, y semons les germes les plus variés et les plus pathogènes. L'abondance de ces germes dans la nature peut nous donner une idée de la fréquence des semis et pourtant combien rarement, au cours de notre existence, ces germes s'épanouissent! Combien peu nombreux sont les jours de maladie réelle par rapport à ceux de santé apparente. N'est-ce pas là la preuve que si le microbe est à la source, si le hasard, l'insousiance ou l'ignorance l'y puise souvent, c'est surtout le terrain qui le développe.

Cette première phase de la lutte se passant dans les profondeurs de notre organisme n'a amené à sa surface aucune pertubation notable; il n'en sera plus de même lorsque la circulation générale sera atteinte, car alors l'organisme mettra immédiatement en jeu toutes ses ressources pour vaincre cet envahissement et il se mani-

festera aussitôt un ensemble de signes qui constituera la symptomatologie ou image clinique de la maladie.

S'il est des cas où il existe des signes caractérisques et constants de l'envahissement d'un certain microbe signe pathognomonique qui nous permet d'emblée le diagnostic, d'autres fois — tel est le cas ici, — le diagnostic repose sur l'ensemble des faits, des incidents, des prédilections, qui constitueront les données d'un problème souvent très clair dans les livres didactiques et toujours plus obscurs dans le livre de la nature; d'où la difficulté de la solution.

CHAPITRE II

DES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Le diagnostic clinique de la fièvre typhoïde n'est pas toujours chose facile « on peut dire qu'il n'y a guère de pyrexies qui ne peuvent en imposer à un moment donné pour une fièvre typhoïde à son début » (Chantemesse).

« Qui de nous, dans sa carrière hospitalière, soit auprès des malades confiés en ville, à nos soins, qui de nous ne s'est trouvé plusieurs fois en face de ces situations pénibles, où il nous était impossible de savoir si les malades en question avaient ou n'avaient pas la typhoïde? » (Dieulafoy).

En effet combien souvent la physionomie d'une fièvre typhoïde est énigmatique?

Insomnie, céphalée, vertige, épistaxis, diarrhée précédant et surtout accompagnant une élévation graduelle de la température et une torpeur lentement envahissante,

bientôt prostration avec éruption discrète de tâches rosées lenticulaires (1), diarrhée fétide et ocreuse, ventre légèrement ballonné, sensible et gargouillant dans la fosse iliaque droite, râte tuméfiée, pouls dicrote, tel sera un tableau dessiné en huit jours environ, qui permettra de conclure à une fièvre typhoïde, mais ce tableau est un schéma et l'image clinique en est souvent bien différente. Les évolutions s'en éloignant plus ou moins sont fréquentes et se rencontrent chaque jour.

Avons-nous affaire a un nourrisson (2), les meilleurs yeux de la clinique ne peuvent percer l'obscurité qui enveloppe le tableau; en effet, ici, les signes subjectifs (céphalée, vertiges, etc.), ne peuvent être appréciés et ceux que l'on observe objectivement (taches rosées, courbe classique, etc.), sont par surcroît inconstants. Les symptômes dominants, fièvre et diarrhée, sont insuffisants pour résoudre cliniquement le problème. Au cas où des phénomènes nerveux prédominent, la diarrhée existante, la fréquente tension de l'abdomen, l'absence de troubles oculaires et l'absence de tension de la grande fontanelle, fera, au clinicien avisé (3), émettre l'hypothèse d'une dothiénenterie quelquefois avant, souvent après qu'une ponction lombaire eut éliminée l'idée de méningite, mais cette hypothèse demeure cliniquement insolvable. La même remarque s'applique également

(1) Il nous faut rappeler que 10 à 20 fois sur 100 elles sont absentes et qu'elles ne sont naturellement pas visibles chez les nègres.

(2) Nobécourt et Bertheraud. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, octobre 1900.

(3) Je dis avisé vu la rareté de la fièvre typhoïde au-dessous de deux ans. Ollivier en quatre ans à l'Hôpital des Enfants n'a observé que 3 cas.

à la FIÈVRE TYPHOIDE DE LA 3e ENFANCE, deux à sept ans, où cette forme de méningo-typhus est fréquente, mais où la maladie commence à prendre l'allure — qui se précise encore de sept à quinze ans — qu'elle aura à l'âge adulte où elle est plus fréquente et plus grave.

AVONS-NOUS AFFAIRE A UN VIEILLARD, ici les qualités défensives de l'organisme s'affaiblissent et la température qui semble en être le miroir est peu élévée, surtout à l'aisselle, d'où ces formes frustes, à allure adynamique, difficiles sinon impossibles à diagnostiquer cliniquement.

En dehors de ces difficultés de diagnostic que créent les âges extrêmes de la vie, il en est d'autres, qui peuvent s'observer à tous les âges et qui tiennent de l'aspect même de la maladie, suivant qu'elle débute anormalement, suivant qu'elle dirige son atteinte plus particulièrement sur un organe ou sur un appareil et enfin suivant qu'elle est très grave ou très bénigne.

Nous ne citerons que pour mémoire ces cas exceptionnels où la typhoïde ne se manifeste que par des infections localisées et où l'état typhoïde n'est qu'ébauché. (1)

Nous avons dit que la fièvre typhoïde débutait insidieusement, c'est là en effet la règle, mais il arrive parfois (2), qu'elle débute brusquement et solennellement ce qui infirme quelque peu l'aphorisme de Wunderlich qui dit que « on peut supposer avec grande probabilité

(1) Bezauçon et Philibert. *Journ. de phys. et path. gén.*, janvier 1904, n° 1.

(2) *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 8 juin 1900.

qu'il ne s'agit pas de fièvre typhoïde, quand dès le premier jour de la maladie, ou au commencement du deuxième jour, la température monte à 40° ».

Ce début brusque fait naturellement penser à une pneumonie, mais l'auscultation est négative, d'autres fois elle est positive et cela n'est encore pas une pneumonie au sens éliologique du mot, mais une typhoïde à début pneumonique; cette différence est importante pour la prophylaxie, il est vrai que l'évolution pourra nous éclairer, mais pas toujours, car on rapporte des cas où la pneumonie est et demeure le symptôme dominant.

Au lieu de débuter par le poumon, la maladie peut débuter également par la plèvre et la littérature médicale la décrit sous le nom de pleuro-typhoïde, c'est-à-dire une pleurésie qui peut masquer pendant un laps de temps variable la fièvre typhoïde. Ses deux formes précitées, pneumo et pleuro-typhoïdes sont les plus intéressantes, mais le processus peut également prédominer ailleurs, d'où les formes muqueuse, hémorrhagique, gastrique ; elle peut également revêtir une allure fruste : typhoïde ambulatoire ; une allure ataxique : où les phénomènes d'agitation dominent ; une allure adynamique : succédant d'habitude à la forme ataxique, ou s'installant d'emblée surtout chez le vieillard et enfin la forme abortive où la terminaison arrive souvent avant que le diagnostic soit affirmé. Dans tous ces cas le diagnostic est fréquemment hésitant, erroné ou absent et la notion des porteurs de bacilles (1) qui font

(1) Une distinction doit être faite entre l'excrétion intestinale qui devient souvent chronique, 3 à 6 p. 100 des cas (in Thoinot et Ribierre) et l'excré-

souvent des typhoïdiques pendant des semaines et des mois (1) de véritables dangers sociaux, peuvent nous faire comprendre les conséquences fâcheuses qui peuvent résulter d'une absence de diagnostic.

On pourrait se croire rendu au bout du rouleau des difficultés du diagnostic clinique de la fièvre typhoïde, mais on en est encore loin, car il y a aussi des états pathologiques les plus divers qui peuvent faire poser la question de la nature éberthienne de la maladie. Quoique « d'une manière générale la fièvre typhoïde est rare chez les sujets dont la constitution est altérée par une maladie chronique ou même par l'existence d'une maladie aiguë » (Homolle), il en est quelquefois le contraire et c'est là une éventualité qui ne manque pas de créer des difficultés, quand on songe que la fièvre typhoïde peut s'accompagner de scarlatine ou de rougeole et qu'il existe justement une maladie caractérisée par un état adynamique avec éruption semblable à celle de la rougeole : le typhus exanthématique, quand on songe encore aux allures typhoïdiques que prend la grippe, les endocardites infectieuses, certaines pyohémies, l'ostéomyélite, la méningite cérébro-spinale parfois, la syphilis (2), la

tion urinaire, c'est-à-dire la bactériurie éberthienne à laquelle Mahaut assigne une durée de 20 à 40 jours, voir à ce sujet :

a) Mahaut. *Le bacille d'Eberth dans l'urine des typhiques*, thèse de Lyon, 1904.

b) Bouchard. *Transact. of the internat. méd.*, Congress London, 1881, t. I, p. 346.

c) Lesieur. Du rôle des urines typhiques dans la propagation de la fièvre typhoïde. (*Hyg. Gén. et appliquée*, sept. 1906, p. 540).

(1) Caguinacci. Thèse Paris 1909, Vincent. *Bull. de l'Acad. de Méd.* 1909, p. 544, Discussion. *Acad. de Méd.*, 1909-1910.

(2) *Typhose syphilitique*, décrite par Fournier, voir Morin, thèse Paris, 1888; Courteaux, thèse Paris, 1871; Vialaneix, thèse Paris, 1889.

psittacose (1), l'appendicite (2) et même la lombricose (3), si l'on songe à tout cela, dis-je, on peut imaginer combien de fois le diagnostic peut rester en suspens et il nous faut encore ajouter à cette liste la tuberculose et les paratyphoïdes.

La tuberculose soit la forme granulie (4), où l'allure peut-être la même et le diagnostic différentiel ne reposer longtemps que sur des nuances, soit la typho-bacillose magistralement décrite par M. le Professeur Landouzy.

Les paratyphoides dues aux bacilles décrits sous les noms de paratyphique A et paratyphique B, peuvent donner lieu à une maladie en tout point semblable à une fièvre typhoïde à bacille d'Eberth, mais qui d'habitude rappelle une dothiénentérie de forme légère, correspondant à un « embarras gastrique fébrile » avec fréquente atteinte des voies biliaires. Et ce n'est encore pas tout.

Car si nous considérons que d'une part « il y ait en certaines contrées et sous des influences qui ne sont guère connues, des modifications profondes du type normal, modifications qui ont longtemps égaré les auteurs et fait hésiter à rattacher à la fièvre typhoïde légitime ces types erratiques » (Thoinot et Ribierre in *Traité de Med.* Gilbert-Thoinot) et si d'autre part nous considérons qu'il existe dans ces pays ce groupe si

(1) Infection généralisée, contractée avec les perruches, à localisation pulmonaire avec état typhoïde et imposant surtout pour une pneumonie infectieuse.

(2) Si j'avais été un interventionniste, écrit Jalaguier, j'aurais opéré ainsi deux fièvres typhoïdes.

(3) Chauffard. La lombricose à forme typhoïde. *Semaine Méd.*, 1895, p. 505.

(4) La coïncidence de la granulie et de la tuberculose a été signalée par MM. Chantemesse et Ramond. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 2 avril 1897.

important de fièvres remittentes (Malte, recurrente) et intermittentes (paludisme) auxquels la fièvre typhoïde peut s'associer (1), et où en évoluant chacun pour son compte elles s'aggravent et se défigurent; nous comprenons les difficultés du diagnostic clinique de la fièvre typhoïde, difficultés si souvent insurmontables que le médecin aiguillonné par ce besoin de « savoir » qui caractérise notre époque ne pouvait continuer à errer dans le vague domaine des hypothèses et des incertitudes, aussi la clinique, ce souverain qui règne sur les destinées de la médecine, dut abdiquer son pouvoir absolu, pour gouverner ici avec l'aide du laboratoire.

(1) L'association la plus fréquente et la plus connue du genre est la typho-malaria, association niée autrefois par Boudin et admise par tous aujourd'hui, où il est démontré que les associations microbiennes sont toujours possibles et de plus multiplient habituellement leurs effets ce qui augmente considérablement la gravité de la maladie de début de la typho-malaria, se fait habituellement brusquement, à la façon d'un accès paludéen pur et la courbe thermique revêt les modalités les plus variées, tantôt une allure quarte, tierce ou quotidienne, c'est-à-dire un type intermittent avec un état adynamique très marqué dans les intervalles, où tantôt un type remittent à oscillations et enfin encore un type continu avec plateau, les courbes thermiques ressemblant ainsi, suivant que nous avons affaire au 1er, 2e ou 3e type, une allure malaria, tuberculose ou typhoïde respectivement et le diagnostic ne peut se faire d'une façon positive que par la séro-réaction combinée à l'examen du sang.

CHAPITRE III

DES PROCÉDÉS DE LABORATOIRE EMPLOYÉS POUR LE DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Avant la découverte du séro-diagnostic, c'est-à-dire avant 1896, les procédés employés étaient compliqués et inconstants d'où leur pauvreté comme élément de diagnostic.

M. Hayem avait signalé *la ténuité, presque l'absence du réseau fibrineux dans le sang* des typhoïdiques; mais s'il y a là un élément important de diagnostic avec certaines maladies telles que grippe, appendicite, et surtout pneumonie, il n'est malheureusement pas de même avec une autre maladie dont la différenciation clinique d'avec la fièvre typhoïde est souvent si difficile et toujours si importante : la granulie. D'ailleurs il est démontré aujourd'hui qu'un réseau très net de fibrine peut se voir dans la fièvre typhoïde.

Quant à *la formule leucocytaire* certains (Thèse de

Bonne, 1876), admettaient une hyperleucocytose très marquée au cours du premier septenaire avec atténuation brusque, vers le 8e jour, puis hypoleucocytose dans la suite, jusqu'à la convalescence, où le taux redevenait normal ; d'autres, tel que M. Chantemesse affirmait que « l'hypoleucocytose est légère dans le cours de la première semaine ; elle va en augmentant à mesure que la maladie progresse, et elle persiste longtemps pendant le cours de la convalescence » et nous savons aujourd'hui que c'est cette dernière opinion qui prévaut, car en dehors des lésions suppuratives, il n'y a jamais d'hyperleucocytose dans la fièvre typhoïde même à la période fébrile où le nombre de polynucléaires est augmenté il est vrai, mais par rapport seulement à celui des mononucléaires et le nombre total de leucocytes est au contraire diminué.

Quant aux tentatives d'hémoculture, dans les années qui suivirent la découverte du bacille typhoïdique, leurs insuccès étaient si fréquents que l'on admettait que « dans la fièvre typhoïde, le bacille d'Eberth est absent de la circulation générale et n'y apparait qu'exceptionnellement » (Wyssokowitch) et l'on put ainsi lire dans le *Traité de Bactériologie* de M. Macé, édition 1897 : « Le bacille de la fièvre typhoïde ne paraît se trouver que rarement et, alors, accidentellement, ou temporairement, dans le sang. Les ensemencements, même d'une goutte de sang sont presque toujours négatifs » et c'était là l'opinion générale, quoique certains auteurs (Neuhaus, 1886, Neufeld, 1895), avaient trouvé d'une façon presque constante le bacille dans les tâches rosées.

Cette opinion règna jusqu'à 1900, — c'est-à-dire après l'avènement du séro-diagnostic — où une modification heureuse de la technique intervenant, le bacille fut dès lors trouvé d'une façon constante dans le sang, comme le montre le travail de Busquet, en 1902, qui obtint 83 résultats positifs sur 83 cas étudiés. Quant à la recherche dans les matières fécales nous verrons plus loin à propos du gelo-diagnostic, de Chantemesse, qu'elle ne fut bien faite qu'à partir de 1901. Aussi lorsque le séro-diagnostic de Widal apparut, le diagnostic positif de la fièvre typhoïde fit un grand pas.

Le séro-diagnostic est un de ces bienfaits de la médecine, qui plonge ses racines dans l'ère pasteurienne; en effet, c'est la découverte du rôle des infiniment petits dans la pathologie, qui a orienté les recherches des bactériologistes de la première heure et qui a amené la découverte du bacille de la fièvre typhoïde, dont l'aboutissant a été cette merveilleuse application à la clinique de la méthode que M. Widal présentait le 26 juin 1896 à la Société médicale des hôpitaux et qu'il baptisait lui-même du nom de séro-diagnostic.

L'avidité avec laquelle cette méthode a été aussitôt accueillie, tant en France qu'à l'étranger, est bien la preuve qu'un moyen de contrôle simple et sûr manquait à la solution du diagnostic des nombreux états typhoïdiques, et l'unanimité avec laquelle cette méthode a été adoptée, est le meilleur certificat de la contribution qu'elle apportait à cette solution.

« Voici par exemple un jeune garçon de vingt ans, il a été pris il y a quelques jours, de fièvre, céphalalgie

violente, de vomissements; il tousse, l'auscultation de la poitrine décèle des râles sibilants disséminés; la température atteint le soir 40°; il n'y a point d'épistaxis, point de diarrhée, l'insomnie est persistante, et on se demande avec anxiété si l'on se trouve en face d'une fièvre typhoïde, maladie le plus souvent curable, ou en face d'une granulie, maladie presque fatalement mortelle. Sur quoi baser le diagnostic? Est-ce sur la courbe de la température? mais elle est loin de suivre dans l'un et l'autre cas le schéma classique que nous lui connaissons. Est-ce sur l'apparition des taches rosées lenticulaires? mais elles n'ont point encore apparu et ne paraîtront peut-être pas. Et cependant les râles augmentent, la dyspnée apparaît, tout fait redouter la granulie, les jours se succèdent et le diagnostic reste toujours indécis.

« Qui de nous, je le répète, en pareille circonstance, n'a pas souhaité avoir à son service un moyen sûr de diagnostic » (Dieulafoy).

Eh bien! aujourd'hui plus de ces incertitudes, car ce moyen existe, c'est le séro-diagnostic.

La masse sanguine qui est constituée de globules rouges et blancs baigne dans un liquide spécial, le plasma, qui constitue également la partie liquide de la lymphe. C'est dans ce plasma, qui se transforme en sérum après coagulation du sang, que les moindres éléments de nos tissus sont baignés et c'est lui qui sous des influences nouvelles, acquiert des propriétés nouvelles. Qu'un corps étranger soit introduit au sein de notre organisme, si ce corps n'est pas fait pour être assimilé par nos tissus, comme cela a lieu pour les

microbes pathogènes, il se forme aussitôt au sein de notre plasma des substances particulières qui ont reçu le nom imagé d' « anticorps », ce sont des corps de défense, contraires à celui introduit dont ils sont chargés d'aider à la destruction. Cette destruction se fait par les globules blancs à qui on attribuait autrefois le rôle de disséminer les infections, parce qu'on avait constaté qu'ils étaient chargés de microbes, alors que nous savons depuis la « phagocytose » de Metchnikoff que c'est le contraire et que les microbes inclus ne sont pas véhiculés, mais détruits.

Une des propriétés fondamentales que manifeste alors le plasma, consiste à immobiliser, puis à agglutiner les microbes (antigènes), action qui vraisemblablement doit rendre plus effective la phagocytose en rendant moins diffus l'action des microphages (leucocytes polynucléaires), qui comme l'ont montré Bordet et Gengou sont les premiers à soutenir la lutte qu'achèvent les macrophages ou leucocytes grands mononucléaires.

Le corps qui produit ainsi cette agglutination se nomme l'agglutinine, c'est un produit existant normalement dans le sérum de l'homme d'une façon très marquée vis-à-vis de certaines espèces microbiennes comme pour la bactéridie charbonneuse par exemple, et d'une façon très atténuée, vis-à-vis d'autres microbes, tel que le bacille d'Eberth, où cette action ne se manifeste qu'avec une grande quantité de sérum pour une petite quantité de microbes.

Cette agglutinine est un corps résistant au chauffage on a pu chauffer du sérum jusqu'à 63° (Hayem), du lait

jusqu'à 70° (Widal et Sicard) et même 80° (Achard et Bensaude), sans faire perdre à ces liquides leur pouvoir agglutinatif; cette agglutinine n'est donc pas assimilable au complément ou alexine du sérum qui est, au contraire un corps fragile se détruisant par la chaleur à 55°, d'ailleurs le complément a surtout un pouvoir bactéricide, c'est-à-dire pouvant empêcher le dévoloppement d'une culture, qualité qui est thermolabile, alors que le pouvoir agglutinant ne l'est pas, si bien que MM. Widal et Sicard ont pu conclure que « dans un même sérum propriétés immunisantes (1), bactéricides et agglutinantes jouissent entre elles d'une indépendance relative ».

C'est le 26 juin 1896, avons nous dit, que M. Widal présenta à la Société Médicale des Hôpitaux sa méthode de séro-diagnostic, c'était là la première application à la clinique du phénomène de l'agglutination des microbes, phénomène qui n'était pas une nouveauté; en effet, dès 1889, MM. Charrin et Roger l'avaient constaté avec le bacille pyocyanique : « la culture du bacille pyocyanique dans le sérum de l'animal immunisé est claire et transparente. Les microbes sont réunis en petits grumeaux qui s'éparpillent quand on agite le tube, mais retombent au fond quand on le laisse au repos; les bacilles qui se sont développés dans le sérum normal ne présentent rien de spécial. Dans le sérum des animaux réfractaires, l'aspect est tout autre : les microbes sont réunis en chaînettes etc. » (2), quelque temps après, M. Metchni-

(1) Le sérum antidiphthérique qui a un grand pouvoir immunisant est dépourvu de pouvoir bactéricide.

(2) Charrin et Roger. *Annales de la Société de Biologie*, 1889.

koff (1) observe la même chose avec le vibrion avicide et avec le pneumocoque « cette différence de croissance se rencontre aussi pour le microbe de la pneumonie, dit-il, qui forme dans le sérum des lapins vaccinés des paquets ». Isaëf, en 1892 (2) et Wesbourn, en 1895, confirmèrent le fait pour ce dernier microbe et Ivanoff, en 1894 (3), observa encore le phénomène pour un type spécial de vibrion cholérique.

Peu de temps avant la communication de M. Widal, en 1896, Pleiffer et Koll (4), constatent que si on injecte dans le péritoine d'un cobaye une culture de bacilles d'Eberth en même temps que du sérum provenant soit d'un animal immunisé contre la fièvre typhoïde, soit le sérum d'un typhique convalescent, les microbes ainsi injectés s'agglutinent et se déforment. Grüber (5) et Durham (6) montrent que ce pouvoir agglutinatif du sérum des animaux immunisés se manifeste également *in vitro* vis-à-vis du bacille d'Eberth et, de plus, qu'aux mêmes doses il est sans action sur diverses espèces de colibacille. Pleiffer et Koll (7) s'aperçoivent encore que si on additionne de sérum d'animaux immunisés du bouillon et qu'on l'ensemence ensuite du bacille d'Eberth il se forme un agrégat de petits flocons au

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 473-474.
(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 269.
(3) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894, p. 122.
(4) Ueber die specifische Immunitaets réaction. *Zeitschrift für Hygiene*, 1896, B 21, H 2, p. 203.
(5) Active und passive immunitaetgegen choléra und typhus, etc. *Wiener Klinische Wochenchrift*, 1895, n°s 11 et 12 p. 183 et 201.
(6) *Société Royale de Londres*, 3 janvier 1896.
(7) Zur differential des typhus bacilles, etc., *Deutsche medinische Wochenschrift*, 9 mars 1896, p. 185.

fond du tube, alors que la partie supérieure demeure claire au lieu de se troubler comme à l'ordinaire, Grüber et Durham (1) continuent leurs recherches, mais au lieu de persister dans la voie dans laquelle ils commençaient à s'engager s'en détournèrent, au contraire, en ne reconnaissant plus cette fois à la réaction un caractère spécifique; cette spécificité de la réaction non encore éclos était frappé dans l'œuf par la communication de M. Bordet (2) qui ne vit là qu'un phénomène moléculaire sans importance de l'ordre de celui qui se produit lorsque, ajoutant quelques gouttes du sérum d'un animal au sang d'un autre animal d'espèce différente, on constate parfois un amoncellement de globules rouges.

Donc lorsque M. Widal reprit la question, la réaction était loin d'être considérée comme spécifique, on était loin de s'entendre sur le sens à donner à cette propriété agglutinante et surtout on était loin de se douter qu'allait naître ce procédé merveilleux, dont la clinique est aujourd'hui dotée et que le monde médical universel a consacré du nom de « séro-diagnostic de Widal », du nom de l'auteur qui démontra que la réaction d'agglutination n'est point une *réaction d'immunité* comme on le croyait jusque là (3), mais une *réaction d'infection* spécifique de l'infection qui la provoque et contemporaine

(1) Eine neue Méthode zur raschen Erkennung etc., *Munchener medinische Wochenschrift*, 31 mars 1896, p. 285.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 24 avril 1896.

(3) Comme on peut s'en convaincre en lisant la communication de Grüber au Congrès de Weisbaden, 9 avril 1896. « La principale raison qui me fait apparaître parmi vous, c'est d'engager Messieurs les Cliniciens, à rechercher la réaction agglutinante dans le sérum sanguin des *anciens* cholériques et des *anciens* typhiques ».

de cette période d'infection et se prolongeant habituellement dans la convalescence au lieu d'y naître comme on le croyait également et c'est cette double constatation qui permit d'utiliser la réaction pour dépister une fièvre typhoïde.

Rappelons qu'à cette époque on ne disposait pour cela que des moyens difficiles, aléatoires ou dangereux; difficiles puisqu'il s'agissait de différencier et d'identifier un microbe comme le bacille d'Eberth qui a tant de ressemblances avec ses voisins du groupe Eberth-Coli; aléatoire lorsqu'on s'adressait à la recherche du bacille dans le sang; dangereux lorsque pour arriver aux fins du diagnostic bactériologique, on s'adressait à la ponction de la rate.

L'origine de cette idée que le sérum des typhoïdiques possédait au cours de la maladie des propriétés spécifiques, appartenait à MM. Chantemesse et Widal puisqu'en 1892 (1) ces auteurs montrèrent que le sérum des malades atteints de fièvre typhoïde pouvait immuniser les animaux.

On a longuement discuté sur la signification et l'origine du phénomène de l'agglutination, Dineur (2), avait attribué ce phénomène de l'agglutination au rôle joué par les cils vibratifs du bacille d'Eberth, mais on ne tarda pas à démontrer que des bacilles immobiles et dépourvus de cils comme le pneumocoque présentait aussi ce phénomène. Grüber (3) l'expliquait par une modification

(1) *Annales de l'Institut Pasteur.*
(2) *Bulletin de l'Acad. Royale de Belgique*, 1898, p. 652.
(3) *Wiener Klin. Woschenschr.*, 1896, p. 183, 204.

de la membrane des bactéries qui se gonflerait sous l'action du sérum; mais Bordet (1) montra que si le sérum était privé de son complément par le chauffage, il ne gonflait plus les microbes qui continuaient pourtant à être agglutinés.

On se demanda également à quelle partie du sang devait être attachée l'agglutinine : pour M. Bordet c'était aux leucocytes. « La transformation extracellulaire des vibrions dans la cavité péritonéale est due à cette circonstance assez fortuite qu'il y a, dans cette cavité, au moment de l'infection, suffisamment de leucocytes pour que le liquide ambiant devienne bactéricide et qu'il y en a trop peu pour que la phagocytose se fasse sur une grande échelle » (Bordet), mais MM. Achard et Bensaude filtrent le plasma et le liquide filtré, dépourvu de leucocytes agglutine tandis qu'au contraire les globules blancs retenus n'agglutinent pas (2), ce qui dénote que cette propriété tient au sérum.

MM. Widal et Sicard en étudiant séparément les trois albumines du sang, constatent que : 1° le sérum-globuline, qu'on précipite par le sulfate de magnésie à saturation retient à peu près tout le pouvoir agglutinatif tandis que :

2° Le sérum albumine retenu ne le possède presque plus.

3° Quant au fibrinogène, qui n'existe que dans le plasma, et qu'on peut obtenir en empêchant le sang de coaguler par l'oxalate de potasse, par exemple, séparé

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 225.
(2) *Presse Méd.*, 1896, n° 80.

par du chlorure de sodium en solution, possède lui aussi le pouvoir agglutinatif à un degré élevé. Le pouvoir agglutinatif est, comme on le voit, dans le sang, surtout la propriété du sérum globuline et du fibrinogène qui sont des albuminoïdes, donc toutes les humeurs qui découlent du sang, larmes, sérosités, etc., et qui contiennent des substances albuminoïdes possèdent ce pouvoir, tandis que d'autres dérivés, tels que liquide céphalo-rachidien, salive, qui sont pauvres en substances albuminoïdes, en sont à peu près dépourvus.

Voici en quels termes, M. Widal, expliquait la TECHNIQUE DU SÉRO-DIAGNOSTIC :

« Je commence par l'examen extemporané au microscope, après mélange du sérum à une culture en activité dans la proportion de 1 pour 10 et même 1 pour 5. Lorsque la préparation est agitée de nombreux mouvements browniens on a tout intérêt à la laisser reposer un quart d'heure à une demi-heure, pour bien saisir la formation des amas. On doit toujours examiner par comparaison une préparation de la culture faite avant l'addition du sérum.

L'usage d'une culture jeune, datant d'un ou deux jours est préférable. Je dirai même que, si le développement d'une culture est suffisamment riche, plus elle est jeune, meilleure elle est. Une culture en bouillon bien neutre, vieille de plusieurs jours, peut permettre le diagnostic, pourvu qu'on se conforme aux indications fournies plus loin. En pratique, dans un laboratoire d'hôpital, on peut toujours avoir des cultures datant

de quelques jours, suffisantes pour permettre l'examen immédiat.

« Si l'examen extemporané me montre les amas nombreux et confluents franchement bactériens et parsemant tous les points de la préparation à la façon des îlots d'un archipel, mon diagnostic est fait. Si les amas tout en étant caractéristiques, ne sont pas très confluents, ou si je ne trouve que des bacilles mobiles ou isolés, j'examine de nouveau le mélange après plusieures heures; à l'œil nu et au microscope, après ce temps, le phénomène, lorsqu'il existe, est souvent apparent. En cas de résultat négatif, je réitère plusieurs jours de suite l'examen, tant que les symptômes suspects persistent. Si l'on ne possède qu'une culture très ancienne ou même une culture datant de quelques jours mais donnant par le microscope avant l'addition du sérum, des précipités de faux amas, il ne faut pas hésiter à rajeunir la culture et à remettre la réponse au lendemain.

« On peut mélanger le sérum au bouillon, ensemencer et mettre à l'étuve, en quinze heures et même moins, les microbes se sont amassés au fond du tube, pour y former de petits flocons blanchâtres, et laissent le bouillon presque complètement clair; par agitation ces flocons n'arrivent pas à se dissoudre complètement, ils laissent toujours un précipité nageant dans le liquide sous forme d'une très fine poussière.

« J'emploie constamment ce procédé, concurremment avec le procédé extemporané, quand je dispose d'un sérum pris dans des conditions d'une pureté absolue.

La prise dans la veine donne seule une certitude à peu près complète.

« Si je ne suis pas sûr de l'aseptie de mon sérum, je rajeunis une culture en l'ensemençant en bouillon simple.

« En moins de 24 heures, j'ai une culture nouvelle, suffisamment troublée pour donner le phénomène au microscope, immédiatement après l'addition du sérum des typhiques.

« J'ajoute que quelques heures après ce mélange les grumeaux peuvent être visibles à l'œil nu.

Un résultat négatif obtenu avec le sérum d'un malade suspect fournit une probabilité contre le diagnostic de la fièvre typhoïde, mais ce n'est qu'une probabilité, surtout si la recherche n'a été faite que dans les premiers jours. La probabilité est d'autant plus grande que l'examen est pratiqué à une époque plus avancée de la maladie ».

D'ailleurs il est toujours nécessaire, en cas de résultat négatif, de procéder à plusieurs examens car « non seulement le pouvoir agglutinatif présente des variations considérables et rapides, mais il peut momentanément disparaître en un point quelconque de la courbe. Une séro-réaction négative, prise isolément, ne signifie donc rien quant à l'absence d'une typhoïde. (1)

Aux trois procédés plus haut décrits : procédé extemporané, procédé lent d'ensemencement sur bouillon additionné du sérum et procédé macroscopique, addition du sérum à une culture en bouillon déjà formée, MM. Widal et Sicard ajoutèrent deux modifications :

(1) Pamart, thèse Paris, 1898-1899.

1° L'emploi du sang desséché (1) qui peut l'être soit sur de petites éponges, soit sur du papier et qui mis en présence d'une petite quantité d'eau fournit une solution capable de donner la réaction d'agglutination qui n'est pourtant jamais aussi nette qu'avec du sérum frais. MM. Widal et Sicard (2) s'expliquaient à ce sujet en ces termes :

« Nous imprégnions de petits fragments d'éponges avec 4 ou 5 gouttes de sang que nous laissions dessécher ; nous imbibions d'abord ces petits morceaux d'éponge pendant une demi heure avec 10 ou 15 gouttes de bouillon simple, puis une goutte du mélange était ensuite versée dans 5 gouttes de culture de bouillon de bacille d'Eberth ».

Ou « après piqûre du doigt on laisse tomber quelques gouttes de sang sur une feuille de papier à intervalles espacés, on laisse ces gouttes complètement dessécher à l'air, pendant 6 heures environ. Pour la recherche de la réaction on découpe exactement avec des ciseaux une rondelle de papier contenant une goutte de sang desséché, puis dans un godet en verre de montre, contenant deux gouttes d'eau, on place une de ces rondelles, de façon à ce que la face recouverte par la goutte de sang soit tournée vers le fond.

Avec une baguette de verre on agite pendant quelques minutes la rondelle de papier en la comprimant contre les parois du godet, jusqu'à ce que le sang desséché ait été complètement dissous dans les deux gouttes

(1) *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 31 juin 1866.
(2) *Soc. de Biol.*, 9 janvier 1897, p. 20.

d'eau, que l'on mélange alors à 8 gouttes de culture de bouillon de bacille d'Eberth » etc.

2° L'emploi des bacilles morts (1) qui supprime les dangers de contamination qui existent en manipulant les cultures vivantes et qui facilite la conservation des cultures « si l'on tue une culture de bacilles d'Eberth vieille de 1 à 2 jours, en l'exposant pendant une demi heure à la température de 60°, ou en l'additionnant d'une goutte d'essence de moutarde ou mieux d'une goutte de formol pour 5 centimètres cubes de bouillon, les bacilles continuent à s'agglomérer ».

Plus tard vinrent s'adjoindre trois autres procédés : l'hémolyso-réaction de Widal et Lesourd ; l'ophtalmo-diagnostic de Chantemesse et le gelo-diagnostic de Chantemesse.

L'hémolyso-réaction est une application du phénomène de Bordet et Gengou qui est basé sur la déviation du complément par la fixation de l'anticorps sur l'antigène. Si nous prenons du sérum contenant de l'anticorps (sérum de typhoïdique) et que nous le mettions en présence d'antigène (bacilles d'Eberth), l'anticorps se fixe sur l'antigène en s'aidant du complément contenu dans tout sérum qu'il dévie à son profit et dont on peut s'en assurer, grâce à une réaction colorante, l'hémolyse. Tout sérum possède de l'hémolysine, substance qui produit la dissolution ou hémolyse des globules rouges d'une espèce différente, cette puissance hémolysante variant d'une espèce à l'autre et se manifestant également à des

(1) *Société Méd. des Hôp.*, oct. 1896.

degrés divers vis-à-vis des globules des différentes espèces. De même que la propriété agglutinante habituellement latente se renforce sous l'action de la présence d'un microbe, de même la qualité hémolysante se renforce sous l'action de l'introduction des globules rouges d'une espèce différente, dans l'un et l'autre cas ce renforcement est spécifique, c'est-à-dire dirigé seulement contre l'espèce microbienne ou globulaire introduite. C'est ainsi que l'on prépare artificiellement une hémolysine anti-mouton très active, dans le sérum d'un lapin en y injectant à plusieurs reprises des globules rouges de mouton. Pour se produire, cette action hémolysante a aussi besoin de complément, puisqu'elle ne se produit plus après chauffage à 55° à laquelle température le complément est détruit. Donc comme d'une part c'est une action colorante, vu que le sérum surnageant les globules est teinté de rouge lorsque l'hémolyse est produite et que d'autre part elle réclame du complément pour se produire, il nous sera ainsi facile, en nous adressant à cette réaction, de savoir si le sérum examiné contient de l'anticorps, — c'est-à-dire si c'est celui d'un typhoïdique, — car dans ce cas l'anticorps s'étant fixé sur l'antigène le complément n'est plus libre et l'hémolyse ne se produit pas.

Prenons donc :

1° Sérum du malade à examiner, chauffons-le à 55° pour détruire le complément. Ce sérum contient de l'anticorps éberthien, si c'est celui d'un typhoïdique et n'en contient pas si le malade n'a pas la fièvre typhoïde.

2° Bacille d'Eberth (antigène).

3° Du sérum frais de cobaye qui est riche en complément.

Mêlons ces trois éléments et laissons-les pendant une heure environ à 37°, température du corps la plus favorable.

Que se passe-t-il, si le sérum à examiner contient de l'anticorps la fixation de celui-ci se fait sur l'antigène en s'accaparant du complément qui n'est donc plus libre et pour nous en assurer ajoutons au mélange ci-dessus :

1° De l'hémolysine : sérum de lapin anti-mouton par exemple (en ayant soin de le chauffer pour détruire le complément).

2° Des globules rouges de mouton.

Comme nous le savons l'hémolyse ne se fera que s'il y a dans le mélange total du complément, c'est-à-dire si la fixation de l'anticorps n'a pas eu lieu sur l'antigène, par suite de l'absence de l'anticorps dans le sérum du malade, preuve que ce sérum n'est pas celui d'un typhoïdique.

Si donc le liquide surnageant dans le tube, après centrifugation, le culot (globules + bacilles) est rouge c'est que l'hémolyse a eu lieu et le malade n'a pas la typhoïde, si au contraire le liquide surnageant n'est pas teinté de rouge, l'hémolyse n'a pas eu lieu, le complément ayant été « dévié » et le sérum est celui d'un typhoïdique. On compare naturellement la couleur de ce sérum surnageant avec deux autres tubes où dans le premier on fait l'hémolyse se produire en mettant par exemple globules rouges + sérum anti-mouton (chauffé) + complément et dans le deuxième on empêche

l'hémolyse en supprimant le complément, on a ainsi des termes de comparaison.

Opthalmo-diagnostic de Chantemesse (1). — Réclame une toxine typhique à l'état d'extrême pureté que M. Chantemesse obtenait par une technique longue et délicate. 1/50e de milligramme de cet extrait bacillaire dissous dans une goutte d'eau étant instillée dans l'œil : chez un sujet sain ou atteint d'une maladie autre que la fièvre typhoïde, on observait deux heures environ après un peu de rougeur puis tout entrait dans l'ordre, tandis que chez un typhoïdique, 6 à 12 heures après une réaction manifeste se produisait du côté de l'œil instillé et se traduisait par de la rougeur de la conjonctivite, du larmoiement, etc. et cet état persistait jusqu'au lendemain. Cette réaction serait plus précoce comme date d'apparition que la séro-réaction, mais la cause qui l'a empêché de devenir pratique courante est la difficulté de conserver cette toxine si pure.

Le géllo-diagnostic (2). — Cette méthode fut présentée par M. Chantemesse au mois de juin 1901 à l'Académie de Médecine, six mois plus tard, parut en Allemagne dans *Zeitschrift für Hygiène* et sous la signature de Drygolsky et Couradi le même procédé légèrement modifié. Ce procédé consiste à ensemencer une petite quantité de matière fécale dans 10 centimètres cubes d'eau peptonée à 3 p. 100, après 6 ou 7 heures d'étuve le liquide est filtré sur papier et le filtrat est additionné de

(1) Voir Prevet, thèse Paris, 1908.
(1) Voir Decobert, thèse Paris, 1903.

une goutte ou deux de sérum typhique aggluttinant fortement, puis au bout de 10 minutes centrifugé (pendant 5 à 10 minutes.)

Cette centrifugation amène la formation d'un culot où se trouvent les bacilles. On décante alors et le culot délayé dans du bouillon est filtré sur du papier filtré disposé en plusieurs épaisseurs et là les microbes non agglutinés sont entraînés vers les couches profondes du filtre, tandis que les microbes agglutinés — les typhiques puisque on a ajouté du sérum typhique — demeurent à la surface du papier. On tamponne alors cette surface avec un bouchon de carafe, avec lequel on tamponne ensuite des plaques de Pétri où on a coulé de la gélose phéniquée, lactosée, peptonée et tournesolée : (Eau 100, peptone Defresne 3, lactose 2; gelose 2, teinture de tournesol, 0,1 et III gouttes, au maximum, d'une solution d'acide phénique à 3 p. 100), les plaques étant portées une douzaine d'heures à l'étuve on y voit se développer des colonies de bacilles typhiques.

Cette opération nécessite naturellement une stérilisation complète de tous les objets et une teinture de tournesol très sensible. La présence du bacille qui se montre surtout à partir du 10e jour de la maladie peut être précoce. Dans la thèse de Decobert nous voyons que deux fois ce procédé a permis de déceler le bacille d'Eberth dans les matières fécales avant que le séro-diagnostic ne fut positif.

Enfin il nous reste à parler de la DIAZO-RÉACTION d'Ehrlich que nous plaçons en queue quoiqu'elle date de 1882 pour la raison qu'elle est la moins certaine de

tous les procédés de diagnostic, vu qu'elle est dénuée de toute spécificité et qu'elle se rencontre au cours des très nombreuses pyrexies qui en imposent pour la fièvre typhoïde. Sa présence ne signifie donc rien, mais par contre son absence a une certaine valeur, puisque Widal ne l'a vu manquer que 7 fois sur 182 dothiénentériques. Elle consiste à additionner 2 centimètres cubes d'urine fraîchement émise de 2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 2000 d'acide chlorydrique saturée d'acide sulfanilique, puis d'y ajouter II gouttes d'une solution de nitrite de soude au 200e et de quelques gouttes d'ammoniaque, après mélange et agitation la mousse et souvent le liquide devient rouge au cas où la réaction est positive et reste au contraire jaune au cas où elle est négative.

Cette réaction était basée sur le fait suivant (qu'Ehrlich croyait caractéristique de la fièvre typhoïde) : l'urine des typhiques éliminerait des substances aromatiques qui mises en présence de substances diazoïques (acide diazobenzol-sulfonique du réactif ci-dessus) donneraient naissance à des substances azoïques colorées.

CHAPITRE IV

DIFFICULTÉS PRATIQUES DES PROCÉDÉS PLUS HAUT ÉNUMÉRÉS.

A la lecture du dernier chapitre on a pu se rendre aisément compte de la délicatesse et des difficultés extrêmes de la plupart des procédés proposés ou employés pour le diagnostic de la fièvre typhoïde.

Les procédés *hématologiques* ont une complexité, une minutie et surtout une exigence de temps et d'instruments qui ne sont pas en rapport avec la faible contribution qu'elles peuvent apporter à la solution du diagnostic, aussi n'ont-ils jamais eu d'importance pratique.

Quant à l'*hémoculture* elle réclame non seulement une prise rigoureusement aseptique de sang qui ne se peut faire que dans la veine, d'où une intervention insignifiante en soi, mais compliquée dans ses préparatifs et souvent aléatoire dans sa réussite, mais encore un ensemencement, une étuve et surtout une différenciation des différentes colonies de microbes qui peuvent pousser et quoique cette différenciation ait pu être considérablement simplifiée par le phénomène de l'agglutination elle n'en demeure pas moins une manipulation qui ne peut être

accomplie que par quelqu'un de rompu aux travaux de laboratoire et c'est là une qualité que l'on ne peut exiger d'un praticien et qui lui serait d'ailleurs encombrante et inutile. D'ailleurs même ceux ayant à leur service un laboratoire et un personnel stylé ne considèrent l'hémoculture que comme un procédé de luxe dans le diagnostic de la fièvre typhoïde. Il en est de même du procédé de l'*hémolyso-réaction* qui est encore plus compliqué que la recherche du bacille dans le sang.

Le *gélo-diagnostic* est d'une exécution longue et délicate et ce que nous savons aujourd'hui de la présence fréquente du bacille d'Eberth dans les selles de sujets sains, lui fait naturellement beaucoup perdre de sa valeur diagnostique et conséquemment beaucoup gagner comme instrument de la prophylaxie.

Au sujet de l'*ophtalmo-réaction* nous avons vu chemin faisant les raisons de son exclusion de la pratique courante malgré ses avantages de précocité, il ne nous reste donc plus à considérer comme procédé actuellement pratique que le séro-diagnostic de Widal : examen extemporané et procédé lent.

Examen extemporané. A la lecture de ce procédé on est si séduit que l'on est tenté de le croire à la portée de tout le monde et en réalité il n'en n'est rien et demeure la propriété exclusive des laboratoires, car quoiqu'on le voie figurer dans l'arsenal du laboratoire d'un praticien je crois que dans toute la France les « praticiens » procédant par eux-mêmes au séro-diagnostic de leurs malades sont de bien bien rares exceptions, et pourtant on n'a jamais à gagner à confier à

un autre quelque chose que l'on peut faire soi-même surtout en ce qui touche les questions médicales et comme le dit si justement M. H. Roger dans le *Traité de Pathologie générale* : « Que de fois avons-nous vu des personnes incompétentes se charger de ces examens délicats et fournir des résultats erronés. Le médecin peut ainsi, sur la foi d'une analyse mensongère, changer un diagnostic exact, abandonner une médication efficace et la remplacer par un traitement inutile ou dangereux ».

Un examen extemporané n'est pas si simple qu'on le croit. Pour le pratiquer dans de bonnes conditions, il faut avoir une culture vieille de 24 heures environ, pour cela il ne s'agit, il est vrai, que d'avoir dans un coin une culture sur gélose qui se conserve presque indéfiniment avec laquelle on ensemence, soit un nouveau tube de gélose, ou encore mieux un tube de bouillon que l'on laisse à l'étuve — passe pour l'étuve — ou dans un endroit assez chaud de 15 à 24 heures et l'on a ainsi l'instrument principal directement avec la culture en bouillon, et en faisant une émulsion avec la culture sur gélose. Tout ceci est très simple pour quelqu'un d'habitué aux pratiques du laboratoire, mais pas pour un profane en matière bactériologique, comme le sont très souvent de remarquables cliniciens, aussi la culture mère au bout de quelque temps est-elle souillée et ne peut plus servir, car même en prenant des précautions « il peut se développer à la longue dans les milieux cultivés des bactéries étrangères dont la présence et surtout le nombre peuvent gêner l'observation » ainsi conclut le Docteur V. Pechère; cet auteur dans les

consciencieuses recherches qu'il fit à l'hôpital Saint-Jean de Bruxelles et qu'il relate dans la *Presse Médicale Belge* du 13 juin 1897, nous montre dans son tableau n° 1 une séro-réaction restée négative avec une culture souillée qui était demeurée longtemps dans son laboratoire et qui avait servi à de multiples prises, et avec cette même culture épurée il obtint un résultat positif, donc nécessité d'une culture pure, voilà une première difficulté.

Cette émulsion on la verse dans trois verres de montre à raison de 9 gouttes pour le verre n° 1 ; 29 gouttes pour le verre n° 2 et 59 gouttes pour le verre n° 3, cette opération se fait habituellement avec une pipette et que de fois est-il arrivé à des opérateurs d'avaler un peu de cette émulsion de bacilles vivants et virulents.

A chacun des contenus des verres de montre on ajoute une goutte du sérum du malade et on a ainsi une dilution au 1/10e dans le verre n° 1, au 1/30e dans le n° 2; au 1/50e dans le n° 3; au bout d'un quart d'heure on prélève une goutte dans chaque récipient en commençant naturellement par le n° 1 et on recherche au microscope si les bacilles parsèment la préparation « comme les îlots d'un archipel » ; il faut environ une heure pour que l'agglutination se produise nettement et si au bout de deux heures on n'a rien obtenu, on peut considérer le résultat comme négatif.

La nécessité d'une culture pure, le danger de manipuler une telle culture (1), les nombreuses mesures et

(1) Les cultures de bacilles tués que l'on trouve dans le commerce n'offrant pas de suffisantes garanties.

examens à faire et l'usage du microscope, sont autant de difficultés réelles et font que ce procédé n'est pas un instrument du « praticien » qui est donc forcé de s'adresser à un laboratoire pour son exécution.

Procédé lent. — C'est le procédé historique de la séro-réaction car c'est le premier en date. Nous rappelons de nouveau qu'il consiste à ensemencer du bacille d'Eberth sur du bouillon mêlé à du sérum du malade, dans la proportion de 10 de bouillon pour 1 de sérum, à placer ensuite le mélange à l'étuve à 37° pendant 24 heures environ, au bout desquelles on constate que les microbes se sont réunis au fond du tube et que la partie supérieure du bouillon est claire. Ce procédé est dit procédé lent, mais il réclame pour son exécution moins de temps que le procédé précédent, car une fois mis à l'étuve on ne s'en occupe plus et un simple examen macroscopique suffit. On prend toujours soin pour avoir un terme de comparaison d'ensemencer un tube sans sérum.

Ici le microscope n'est pas nécessaire, mais par contre il faut absolument :

1° Une culture vivante;

2° Du sérum rigoureusement aseptique;

3° Une étuve.

Ce sont là, comme on le voit, de sérieuses difficultés pratiques qui ont fait le procédé extemporané prendre le pas sur lui; d'ailleurs « la réaction n'est pas toujours aussi nette : parfois le bouillon au lieu de rester clair présente un trouble irrégulier, sans ondes, et dû à la précipitation d'une très fine poussière dont chaque grain

examiné au microscope est une agglomération de microbes. Quelquefois aussi la réaction est d'abord caractéristique, puis, au bout de 18 à 24 heures, le bouillon se trouble au dessus du précipité » (Besson).

M. Macé s'exprime en termes à peu près semblables.

« L'aspect n'est cependant pas toujours caractéristique. Le bouillon peut se troubler dans toute son étendue mais alors le trouble n'est pas homogène, il ne présente pas ces ondulations moirées ; il est dû à un précipité en fine poussière dont chaque grain est un amas de batonnets agglutinés, comme le montre le microscope. Cet aspect peut du reste varier ; c'est pour cela qu'il est bon d'examiner le liquide d'heure en heure, pour suivre ses modifications. Les plus beaux grumeaux se forment surtout au début ; plus tard le liquide peut même se troubler normalement au-dessus du précipité comme si les premiers microbes avaient absorbé toute la substance agglutinante. »

Il y a encore une autre cause d'erreur à signaler, c'est le fait d'une précipitation de la culture même en l'absence du sérum du malade. « Dans quelques cas sans qu'on puisse en saisir la raison, on voit une culture jeune mise à l'étuve seulement depuis 24 heures se couvrir à la surface, d'un léger voile, ou abandonner, au fond du tube, un dépôt qui, par agitation, se résout en petits amas visibles spontanément au microscope (1). D'où l'absolue nécessité d'avoir toujours des témoins, fait que l'on néglige souvent.

(1) Widal et Sicard. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, de Paris, 1896.

CHAPITRE V

DES PROCÉCÉS MACROSCOPIQUES DE SÉRO-DIAGNOSTIC

Les procédés macroscopiques quoique les premiers en date et conséquemment les plus historiques n'eurent pas dans la suite les faveurs du monde bactériologiste.

Le procédé lent, le plus ancien, était principalement un procédé macroscopique, je dis principalement vu que M. Widal ne manquait jamais de recommander de contrôler le diagnostic de la vue par le microscope, ce qui conséquemment rendait beaucoup plus simple le procédé « extemporané » qui était uniquement microscopique.

Ce contrôle par le microscope était d'ailleurs rendu nécessaire par les nombreuses causes d'erreur qui pouvaient entacher ce procédé et que nous avons étudié au chapitre précédent.

Quant à la variante, du procédé lent, décrit également

par MM. Widal et Sicard, qui consiste à ajouter le sérum suspect à une culture en bouillon déjà trouble, il faut pour que la réaction soit nette que le pouvoir agglutinatif du sérum soit très élevé, ce qui n'est pas toujours le cas, car autrement « si le sérum est moins actif, un précipité plus ou moins abondant se dépose au fond du tube, la culture devient boueuse, même granuleuse dans toute la hauteur mais n'arrive pas à la clarification » (Bezançon).

Avec l'introduction dans la pratique des bacilles tués, de diverses façons, grâce auxquels on pouvait avoir des émulsions toutes prêtes, on aurait pu croire que le procédé macroscopique serait renové triomphalement, mais il n'en fut jamais ainsi, il demeura toujours dans l'ombre et en disgrâce comme on peut s'en convaincre par les opinions des autorités médicales que je reproduis ci-dessous :

» On ne doit pas se contenter de l'examen du tube, il peut être insuffisant pour entraîner à l'œil nu la conviction, l'examen au microscope est nécessaire (Widal et Sicard, *Bull. et mém. soc. méd. des Hôpitaux*, 1896 p. 961).

« Sa constatation n'est d'ailleurs pas indispensable pour établir le diagnoctic qui ne doit jamais être porté qu'après examen microscopique » (*Ibid.*)

« On peut également rechercher la séro-réaction par un procédé macroscopique, mais si ce procédé est intéressant à connaître, il est beaucoup moins recommandable ». (Thoinot et Ribierre, in *Traité de Médecine Gilbert Thoinot*, 1912).

« On peut encore ajouter le sérum à une culture en bouillon âgée de 24 heures; le mélange est placé à l'étuve à 37°. Quand la propriété agglutinante du sérum est considérable, au bout de quelques heures, la culture devient grumeleuse et s'éclaircit en même temps que se précipitent au fond du tube les amas bacillaires ; quand le sérum est peu actif, il se forme des grumeaux, mais la clarification n'est jamais complète. Toujours il est nécessaire de confirmer par l'examen microscopique, les observations faites à l'œil nu » (Besson, *Technique microbiologique et sérothérapique*, 1914). Enfin M. Bard dans son *Précis des examens de laboratoire employés en clinique*, après avoir exposé les procédés macroscopiques dit : « il est bon de compléter la recherche par un examen microscopique ».

Comme nous pouvons le voir, une certaine défiance est partout entretenue à l'égard du procédé macroscopique qui, pourtant seul peut entrer dans la pratique courante, car tant que l'usage du microscope sera nécessaire pour l'accomplissement d'une technique, on aura beau répéter sur tous les tons que ce procédé est à portée du praticien, sans nier qu'il pourrait en effet l'être, nous pouvons admettre à coup sur qu'il ne l'est pas ; car il éveille immédiatement dans l'esprit des médecins-praticiens l'idée, assez justifiée d'ailleurs, d'une certaine complexité et ma foi on ne saurait leur en faire grief; car il n'est pas plus difficile de faire un dosage en poids de l'albumine d'une urine, qui ne réclame que l'usage d'une balance de précision, que de faire un séro-diagnostic microscopique extemporané de

la fièvre typhoïde, qui ne réclame que l'usage d'un microscope (si nous avons une émulsion toute préparée), et pourtant qui oserait exiger d'un praticien une telle manipulation.

Par contre il serait ridicule de voir un praticien s'adresser à un pharmacien pour savoir si son malade a de l'albumine ou du sucre dans les urines, vu que cette recherche ne réclame qu'une manipulation des plus simples, eh bien ! il en est de même aujourd'hui pour le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, où grâce à une simple manipulation nous pouvons rechercher avec certitude, sans erreur possible et par surcroit avec une rigoureuse précision, l'agglutination et son pouvoir.

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS SUR LE PROCÉDÉ MACROSCOPIQUE CHANTEMESSE - RODRIGUEZ DE SÉRO-DIAGNOSTIC

I

Avantages et technique.

Chaque jour avec les progrès de la médecine les moyens d'investigations se multiplient et parmi toutes ces méthodes nouvelles qui surgissent s'il y en aient qui doivent demeurer l'apanage des hôpitaux et des grands centres, il y en a d'autres qui peuvent passer dans la pratique courante, dès que l'observation a démontré que la méthode réduite à sa plus simple expression peut rendre de réels services, tout en s'exécutant sans laboratoire, sans microscope et sans aide.

Le manque de simplicité, la multiplicité et la complexité d'une manipulation ne peuvent que restreindre son emploi et la condamner pratiquement à la stérilité.

Que de méthodes sont demeurées ainsi infécondes pour avoir résisté à la simplification sous prétexte qu'elles perdaient de leur précision. Mais les signes cliniques mêmes qui guident nos diagnostic sont-ils d'une fidélité certaine et pourtant n'ont-ils pas toute notre confiance et ne sont-ils pas l'objet de nos constantes recherches et pourquoi? uniquement parce que cette recherche est facile et simple.

Aussi si nous sommes en droit d'être exigeants sur les moyens de laboratoire, au service du diagnostic, qui n'ont pas fait leurs preuves, nous pouvons souvent nous montrer indulgents quant à la précision à l'égard de ceux qui ont prouvé leur valeur, si cette concession est faite dans un but essentiellement pratique.

Ainsi donc si toute technique modifiée dans le sens de la rapidité et de la simplicité pour se mettre à la portée du praticien, quoique perdant légèrement de sa précision, constitue toujours un réel progrès, qu'en peut-il être de ceux qui, à la simplicité, joignent la précision, comme celui que nous allons exposer.

Au *XIII*[e] *Congrès de Médecine*, tenu à Paris en 1912 M. Chantemesse présenta un procédé de séro-diagnostic macroscopique de la fièvre typhoïde, étudié avec M. Rodriguez, son collaborateur, et utilisé dans son service de l'Hôtel-Dieu et consistant à additionner une émulsion titrée de bacilles d'Eberth en solution physiologique, versée dans de petits tubes, d'une faible quantité de sérum du malade, puis le tout étant laissé au repos à la température de la chambre pendant quelques heures, après quoi une simple lecture à l'œil nu suffit pour

affirmer ou infirmer le diagnostic de fièvre typhoïde suivant que la précipitation de l'émulsion s'est faite ou ne s'est pas faite dans les tubes.

Ayant eu l'occasion de nous en servir de très nombreuses fois, nous avons pu nous convaincre de son extrême simplicité, car de même que l'on verse de l'acide azotique dans une urine pour rechercher un précipité d'albumine, de même ici, on verse un peu de sérum dans une émulsion toute préparée, pour voir si une précipitation des microbes se fait.

Objets nécessaires :

1. Quatre petits tubes d'une capacité d'un peu plus de 1 centimètre cube.

2. Quatre bouchons s'y adaptant.

3. Un porte-tube.

4. Deux verres de montre ou un verre de montre et un petit tube.

5. Une pipette ou compte-goutte.

6. Une émulsion, de bacilles d'Eberth tués, préparée au laboratoire d'hygiène de la Faculté de Paris et titrée à raison de un milliard de bacilles par centimètre cube (les bacilles tués par la chaleur étant comptés comme on compte le nombre de globules rouges du sang au moyen d'un hématimètre) et émulsionnés dans de l'eau physiologique légèrement antiseptique. On a ainsi une émulsion d'aspect laiteux, toujours du même titre se conservant très longtemps et pouvant être manipulée sans crainte puisque les bacilles sont tués. (Nous avons vu des échantillons au laboratoire datant de quatre ans et aussi homogène qu'aux premiers jours).

Technique. — Recueillir dans un verre de montre ou dans un petit tube deux ou trois gouttes de sang du malade, à qui on veut pratiquer le séro-diagnostic, pour cela une simple piqûre au doigt suffit. On fait placer le malade pendant quelques minutes la main dans une position déclive afin d'y amener une stase sanguine puis au moyen d'une lancette, bistouri ou aiguille, on fait (1) une petite piqûre à la pulpe d'un doigt, — c'est là moins sensible qu'à la matrice — pas plus douloureuse que celles dont on s'est fait maintes fois accidentellement, puis en faisant quelques légères pressions vers l'extrémité du doigt on recueille beaucoup plus de sang qu'il n'en faut pour faire le séro-diagnostic, avec le procédé qui nous concerne, puisque une goutte de sérum nous suffit, c'est-à-dire deux gouttes de sang environ puisque le caillot constitue habituellement le tiers du volume du sang recueilli. Ce caillot se forme 15 à 20 minutes après — le temps de se rendre chez soi, — et plonge de lui-même au fond du tube ou on l'y fait plonger en le détachant avec une aiguille des parois du récipient. Il laisse ainsi à la partie supérieure le sérum dont on prélève une goutte et qu'on additionne de sept gouttes d'eau ordinaire, dans un verre de montre.

Les tubes étant placés sur leur support on y verse, après agitation pour bien la rendre homogène, l'émulsion bacillaire, toute préparée et titrée, à raison de un centimètre cube dans chaque tube, c'est à dire 20 gouttes.

(1) Il est bon pour ne pas déroger aux règles si salutaires de l'aseptie de laver le doigt à l'alcool ou de le toucher à la teinture d'iode et de flamber l'instrument.

Et on y ajoute :

Rien dans le tube n° 1 qui sert de témoin.

IV gouttes du mélange sérum + eau dans le tube n° 2.

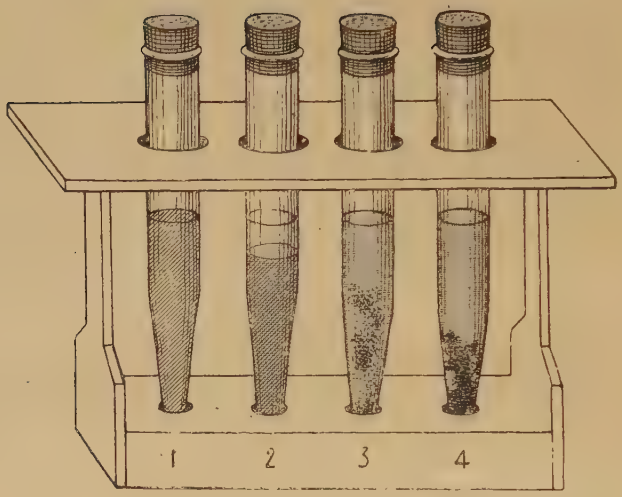
II gouttes du mélange sérum + eau dans le tube n° 3.

I goutte du mélange sérum + eau dans le tube n° 4.

On agite de nouveau les tubes puis on les bouche et on les laisse à la température ordinaire dans un endroit plutôt chaud, l'étuve à 37° n'est nullement nécessaire, et la réaction s'opère suivant la richesse en agglutinine du sérum, entre quelques minutes et quelques heures ; si elle n'est pas apparue après 24 heures on peut la considérer comme négative.

Lorsque la réaction est positive une précipitation apparaît dans les tubes que l'on reconnaît immédiatement par comparaison avec le tube témoin et on peut conclure que le malade dont le sérum est examiné est atteint de fièvre typhoïde, car il n'y a que le sérum d'un malade ayant la fièvre typhoïde qui peut agglutiner une telle émulsion éberthienne. Une simple lecture à l'œil nu sans microscope, sans laboratoire, permet ainsi de faire, sans erreur possible, un séro-diagnostic et de reconnaître le taux de l'agglutination d'une façon précise comme le montre la figure ci-jointe.

Rappelons que le pouvoir agglutinatif apparaît chez les malades, en moyenne, à la fin du premier septénaire, mais qu'on l'a vu parfois se montrer plus précocement et aussi plus tardivement, d'où la nécessité, en cas d'échec, de renouveler l'examen à plusieurs reprises. La réaction peut être retardée jusqu'au 31e jour et pouvant même n'apparaître qu'à la convalescence ou au



Taux de la réaction : 1/50e 1/90e 1/170e.

La dilution, 1 sérum + 7, eau a été versée dans les tubes, IV gouttes, tube 2, II gouttes, tube 3 et I goutte tube 4.

Tube n° 1 — Tube témoin présentant le trouble homogène de l'émulsion.

Tube n° 2. — La réaction est nettement positive puisque le liquide surnageant est complètement clarifié, c'est-à-dire totalement exempt de bacilles qui sont tous agglomérés d'une façon compacte.

Tube n° 3. — A première vue simule une précipitation plus marquée que celle du tube 2, puisque le niveau de l'agrégat y est plus bas, mais remarquons que cet agrégat bacillaire au lieu d'être compact comme dans le tube n° 1 est floconneux et que le liquide surnageant vu à jour frisé est un peu trouble et contient certainement de nombreux bacilles non agglutinés.

Tube n° 4. — Même remarque.

Obs. Lorsque le taux de l'agglutination est très élevé, au 1/1000e par exemple, les tubes sont complètement clarifiés.

cours d'une rechute (Thoinot et Cavasse), elle peut même demeurer complètement absente au cours d'une typhoïde classique (Widal, 1 fois sur 163 examens de typhoïdiques) mais c'est là un fait si exceptionnel qu'il est négligeable en pratique.

Il ne faut pas manquer également de toujours s'enquérir si le malade a eu antérieurement, et surtout récemment la fièvre typhoïde, auquel cas la réaction perd de sa valeur; il en est de même pour une personne ayant subi la vaccination antityphoïdique.

Habituellement la réaction agglutinante persiste quelques mois après la maladie, mais elle peut aussi persister pendant plusieurs années, même à un taux très élevé, M. Widal l'ayant observé à 1 pour 8.000 chez un sujet guéri depuis 8 ans. Un sujet vacciné contre la fièvre typhoïde présente un séro-diagnostic positif pendant un temps variable.

II

Particularité du procédé.

La particularité de ce procédé ne réside pas dans le fait d'employer des bacilles tués pour la réaction d'agglutination, car Fleint de Bruxelles avait déjà constaté en 1895, que le sang d'animaux immunisés pouvait agglutiner en grandes masses des bacilles morts; M. Bordet également signala que des vibrions cholériques tués par le chloroforme présentaient aussi le phénomène, et enfin MM. Widal et Sicard montrèrent qu'il en était de même pour le bacille typhique et avaient recommandé, afin que l'on put avoir des émulsions toutes prêtes et inoffensives, de les conserver par le formol, mais les bacilles ainsi "embaumés" ne sont bons pour l'usage que pendant quelques semaines, après lesquelles ils agglutinent spontanément, aussi s'est-on toujours méfié des produits formolés du commerce qui ne sont jamais employés par ceux qui pratiquent le séro-diagnostic extemporané.

En Allemagne un produit de composition non décrite est entré dans la pratique courante avec Ficker (1) aussi avons-nous vu le commerce en France être inondé par un « Typhus Diagnostikum » à propos duquel nous ne pouvons faire mieux que de citer l'opinion de M. Bard, Professeur de Clinique Médicale à l'Université de Genève : « Malheureusement, d'après notre expérience

(1) Fischer, *Klin. Woch.*, 1903, n° 45.

personnelle, le produit de Ficker manque de sensibilité dans certains cas. De plus, il ne paraît pas être de composition fixe ».

MM. Stassano-Lematte mirent également dans le commerce un produit d'émulsion éberthienne dans lequel les bacilles sont tués, parait-il, par des rayons ultra-violets. M. de Rossi lui, recommande la chaleur; ce n'est donc pas dans l'emploi des bacilles tués, ce qui assure l'inocuité des manipulations, ni dans le fait d'examiner macroscopiquement la réaction de l'agglutination, dis-je, que réside l'originalité du procédé que nous avons exposé. Cette originalité git principalement dans l'emploi d'une émulsion titrée ce qui a une très grosse importance; en effet, tout le monde est d'accord pour admettre qu'une séro-réaction positive au 1/10e et même ou 1/20e ne signifie rien puisque le sérum d'individus normaux ou celui de malades atteints d'affections diverses peuvent agglutiner à ce taux, et qu'il faut au moins un taux de 1/30e, 1/40e, voire 1/50e.

Or, qu'entend-on par une réaction au 1/30e par exemple?

III

Mesure du pouvoir agglutinatif.

Avec le procédé que nous avons décrit nous avons dit que ce pouvoir se mesurait au 1/50e dans le tube n° 2; au 1/90e dans le tube n° 3; et au 1/170e dans le tube n° 4; voici pourquoi : Dans le tube n° 2, nous avons ajouté 4 gouttes de la dilution, 1 sérum du malade + 7 eau (ce qui représente 1/2 goutte du sérum du malade), ces

4 gouttes ayant été additionnées à 1 centimètre cube d'émulsion éberthienne nous avons donc dans ce tube XX gouttes émulsion (XX gouttes = IC.C.) + IV gouttes sérum dilué = XXIV gouttes de liquide contenant 1/2 goutte du sérum du malade, soit un taux de 1/48e c'est-à-dire en chiffres ronds 1/50e; Dans le tube n° 3, XX gouttes émulsion + II gouttes sérum dilué = XXII gouttes de liquide et comme les II gouttes du sérum dilué représentent 1/4 de goutte de sérum, le taux est donc ici 1/88e en chiffres ronds 1/90e.

Dans le tube n° 4, XX gouttes émulsion + I goutte sérum dilué = XXI gouttes contenant 1/8e de goutte de sérum du malade, soit un taux de 1/168e, en chiffres ronds 1/170e.

Quelle que soit la personne qui pratique cette réaction et en quelque lieu qu'elle soit pratiquée, un taux de 1/50e par exemple sera toujours 1/50e, ce qui est loin d'être le cas dans la pratique des autres procédés, en effet, prenons l'exemple du séro-diagnostic extemporané, qui est le procédé courant. On se sert pour le pratiquer directement d'une culture en bouillon âgée de 15 à 24 heures, ou si on a fait un ensemencement sur gélose on prélève une bonne quantité et on en fait une émulsion. Avec cette émulsion, l'une ou l'autre peu importe, on verse dans trois verres de montres :

9 gouttes	29 gouttes	59 gouttes

auxquelles on ajoute dans chacun 1 goutte de sérum suspect et on a ainsi, dit-on, une dilution.

1/10e	1/30e	1/60e

Mais un taux de 1/30e ne pourrait-il pas simuler un taux de 1/10e et nous savons qu'une réaction positive au 1/10e n'est pas caractéristique de la fièvre typhoïde?

Prenons, par exemple, deux émulsions, l'une contenant un milliard de bacilles par centimètre cube et une autre contenant trois fois moins de bacilles et ce cas se rencontre fréquemment dans la pratique, puisque, d'une part, toutes les cultures ne poussent pas avec la même intensité et toutes les parcelles de gélose prélevées ne sont pas toujours égales et d'autre part, à la vue la différence d'aspect entre diverses émulsions où le nombre de bacilles varie dans la proportion de 1 à 10 ne frapperait pas même un œil exercé s'il n'avait des tubes repères; prenons, dis-je, ces deux émulsions que nous appellerons, *a* et *b* et versons dans chacun des verres de montre 10, 30, et 60 gouttes et qu'arrivera-t-il?

Avec l'émulsion *a* à un milliard de bacilles par centimètre cube nous aurons :

Verre n° 1	Verre n° 2	Verre n° 3
—	—	—
Réaction au 1/10e	Réaction au 1/30e	Réaction au 1/60e
10 gouttes =	30 gouttes =	60 gouttes =
½ milliard de bacilles	1½ milliard de baciles	3 milliards de bacilles

et avec l'émulsion *b* nous aurons, puisqu'elle est trois fois moins riche en bacilles :

Verre n° 1	Verre n° 2	Verre n° 3
—	—	—
Réaction au 1/10e	Réaction au 1/30e	Réaction au 1/60e
10 gouttes =	30 gouttes =	60 gouttes =
1/6 de milliard de bacilles	*½ milliard de bacilles*	1½ milliard de bacilles

Nous voyons ainsi que le verre n° 2 (1/30e) avec l'émulsion *b* correspond en richesse bacillaire au verre n° 1 avec l'émulsion *a* et cela peut entraîner des résultats erronés, avec toutes leurs conséquences, pour la raison qu'une réaction d'agglutination est proportionnelle à la quantité d'agglutinine contenue dans le sérum par rapport au nombre de bacilles contenu dans l'émulsion, et cela se comprend aisément, puisque les agglutinines sont absorbées par leurs microbes spécifiques; deux exemples nous le confirment : 1° le procédé de Castellani pour la séparation de deux agglutinines d'un sérum. On met le sérum en présence d'un microbe, puis par centrifugation, on sépare le microbe et il ne reste plus dans le liquide que l'agglutinine du 2e microbe; 2° lorsque nous faisons le séro-diagnostic par le procédé lent d'ensemencement du bacille sur du bouillon additionné de sérum du malade, il arrive que parfois dans les premières heures les microbes s'agglutinent au fond du tube, le liquide demeurant clair au dessus et que plus tard, alors que la culture devient plus riche en microbes, cette partie claire peut se troubler « comme si les premiers microbes avaient absorbé toute la substance agglutinante » (Macé).

Si le fait que la réaction d'agglutination dépend beaucoup du nombre de microbes se comprend facilement par les exemples précédents il se démontre également très clairement de la façon suivante : prenons une émulsion à 1 milliard de bacilles par centimètre cube et une autre émulsion à 100 millions par centimètre cube et ajoutons à 1 centimètre cube de chacune de ces émulsions des

quantités égales de sérum agglutinant, nous trouverons ainsi aisément qu'une certaine quantité de ce sérum agglutinera l'émulsion à 100 millions, alors qu'elle n'aura pas d'action sur l'émulsion à 1 milliard ; d'ailleurs comment pouvoir mesurer le pouvoir agglutinatif d'un sérum dans l'équation qui se pose lors de l'exécution d'un séro-diagnostic, si nous ne connaissons pas le nombre de microbes sur lesquels le sérum agit ; nous avons dans cette équation quatre facteurs :

1. Quantité de sérum qui entre dans l'examen = connue.

2. Quantité d'émulsion = connue.

3. Quantité d'agglutinine contenue dans le sérum = inconnue.

4. Nombre de microbes contenu dans l'émulsion = ?

Si ce nombre de microbes n'est pas connu, la solution de l'équation qui vise la mesure de l'agglutinine n'est pas possible avec deux inconnus, c'est là un principe de mathématiques élémentaires.

Aussi en écartant la question de la variété du bacille d'Eberth (à qui MM. Widal et Sicard ne reconnaissent aucune importance pratique d'après des expériences portant sur 26 échantillons), dans l'état actuel des choses, seul l'emploi d'une émulsion titrée, peut nous permettre l'évaluation précise du pouvoir agglutinatif.

CONCLUSIONS

1. Le procédé macroscopique que nous avons préconisé pour le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde est d'une *simplicité extrême* et ne réclame que *2 ou 3 minutes* pour son exécution, laquelle n'offre aucun danger puisque les bacilles sont tués.

2. Il fournit un diagnostic certain, sans erreur possible, et *peut être pratiqué par tout praticien* (même par une personne étrangère à toute connaissance médicale), puisque la constatation se fait à l'œil nu et n'exige ni microscope, ni laboratoire.

3. *Il est d'une précision mathématique que seule peut donner une émulsion titrée.*

4. *C'est cette mesure précise et toujours égale de la richesse bacillaire de l'émulsion* (*1 milliard de bacilles par c. c.*) *qui assure sa particularité et sa valeur*, car nous avons vu qu'en employant des émulsions non dosées, une réaction d'agglutination se montrant positive au 1/10^{e} dans une émulsion épaisse, pourrait être

considérée dans une émulsion claire comme une agglutination au 1/30e.

5. Malgré la valeur diagnostique considérable et la facilité d'emploi du séro-diagnostic qui le met à la portée de tous, nous devons reconnaître que cette méthode de diagnostic n'est toutefois qu'un des instruments de la clinique qui, seule par l'ensemble de ses données, nous renseigne sur la gravité et les fluctuations de la maladie, ainsi que sur les opportunités du traitement.

Vu : le Président,
CHANTEMESSE

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Arnoult (J.) — Typhoïde in *Dict. Encyl des Sc. Médicales.*

Aubry. — *Infections paratyphoïdes.* Thèse Paris, 1911-12, n° 85.

Bard (L.) — Du rôle des examens de laboratoire en médecine pratique. *Revue Med. de la Suisse romande*, 20 juillet 1903.

Bard (L.). — *Précis des examens de laboratoire employés en clinique.* 2e édit 1911.

Bensaude (R.). — *Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie.* Thèse Paris, 1897.

Besson (A.). — *Technique microbiologique et séro-thérapique*, édit. 1914.

Bayet. — *Typhoïde et appendicite.* Thèse Paris, 1900-1901, n° 250.

Bezançon (F.) — *Précis de microbiologie clinique.*

Bondet. — Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Lyon Med.* 1897, p. 219.

Chantemesse (A.). — Typhoïde in *Traité de Médecine Bouchard-Brissaud* et Ramond. *Soc. méd. des hôpitaux*, 2 avril, 11 juin 1897.

— Opthalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bulletin Méd.* Paris, 1907, XXI p. 664; *Bull. Acad. de Méd.*, Paris

1907. p. 138 ; *Gazette Méd. de Paris*, 1907. N° 10 ; *Hygiène générale et appliquée*, Paris 1907, p. 449 ; *Bulletin Med.* Paris 1908, p. 334.

— *XIII*e *Congrès de médecine*, Paris 1912.

Chevrel. — *Bacilles paratyphiques et infections paratyphiques*. Thèse Paris, 1905-1906, n° 210.

Dieufafoy. — *Manuel de Pathologie interne*, T. IV.

Dieulafoy. — Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. Acad. de Méd.*, Paris 1896, VII p. 7.

Dieulafoy, Widal et Sicard. — Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. *Bull. Acad. de Méd.* 1896, XXXVI, p. 346.

Dumas. — *Séro-diagnostic de Widal*. Thèse Paris 1896-1897, n° 60.

Decobert. — *Diagnostic précoce de la fièvre typhoïde (gélodiagnostic)*. Thèse Paris 1902-1903, n° 364.

De Rossi (G.). — Sui fenomeni di agglutinazione dei batteri. *Archiv. per. b. Sc. Med.*, Torino, 1904.

Enriquez, Laffitte, Bergé et Lamy. — *Traité de Médecine*.

Gastou (P.). — *Laboratoire du praticien*.

Laveran (A.). — Paludisme, in *Traité de Médecine Gilbert-Thoinot*.

Lemoine (G. H.). — Séro-diagnostic dans les fièvres typhoïdes légères abortives et dans les embarras gastriques fébriles. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 1896, p. 669.

Macé (F.). — *Traité pratique de bactériologie*.

Mardat. — *Typho-Malaria*. Thèse Paris 1908-1909, n° 223.

Netter (A.). — *Bulletin de la Société Méd. des Hôpitaux*, 15 déc. 1905 (paratyphoïdes).

Netter, Mosny, Deschamps, etc. — Maladies exotiques in *Traité de médecine Gilbert-Thoinot*.

Nobécourt et Berthrand. — *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, octobre 1900.

Pamart. — *Séro-réaction de Widal par l'épreuve quotidienne*, Paris, Thèse 1898-1899, n° 521.

Péchère (V.). — Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Annales Soc. Royale des Ac. med. et nat.*, Bruxelles 1897, VI, p. 171.

Péchère (E.). — Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, son utilité dans la pratique. *Presse Méd. belge.* Bruxelles 1897, p. 177-185.

Santos (G.). — *Les récentes recherches sur l'agglutination des microbes.* Thèse, Paris 1900.

Sergent, Ribadeau-Dumas, etc. — Technique. *Clinique Médicale.*

Stassano (H.). — Nécessaire clinique pour le séro-diagnostic. *Compt. Rend. Soc. de Biol.* Paris 1907, p. 223.

Thoinot et Ribierre. — Typhoïde et paratyphoïde, in. *Traité de Médecine Gilbert-Thoinot.*

Theilliez (B.-H.-J.). — *Séro-diagnostic.* Thèse. Paris 1896-1897. N° 110.

Widal (F.). — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. et mém. Soc. Med. des Hop*; Paris 1896, 3e s. XIII. p. 561.

— Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde; à propos d'une modification proposée par MM. Nicolle et A. Halipré. *Presse Med*; Paris, 1896, pp. 357, 389.

Widal et Sicard. — Recherches de la réaction agglutinante dans le sang et le sérum désséchés des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hop. de Paris*, 1896. p. 681.

— Recherches sur les propriétés agglutinatives et bactéricides du sérum des convalescents de fièvre typhoïde. *ibid.*, p. 683.

— Affections dites paratyphoïdes et séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Ibid.*, p. 835.

— Variations de la réaction agglutinante dans la sérosité pleurale des typhiques. *Ibid.* p. 866.

— Différenciation du bacille typhique et du bacille de

la psittacose par la réaction agglutinante ; des règles à suivre pour la différenciation des microbres d'espèces voisines par l'action des sérums. *Compt. Rend. Soc. de Biol.* Paris, 1896, p. 991.

Widal et Sicard. — La réaction agglutinante comparée chez les typhiques pendant l'infection et pendant l'immunité. *Ibid*, p. 107-3.

— Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. — *Presse Méd.*, Paris 1896 p. 365.

— Etudes sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. *Annales de l'Institut Pasteur*. Paris 1897, p. 353.

— Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse Méd.*, Paris, 1896, p. 389.

— On the sero-diagnostic of typhoïd fever. *Lancet*, London, 1896 p. 1371.

— Séro-diagnostic par le sang desséché au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, Paris, 1897 p. 20.

— La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. *Ibid* p. 186.

— Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. *Bull. et Mém. des Hop.*, Paris 1897 p. 31.

— Recherches comparatives sur le phénomène de l'agglutination en culture filtrée et en culture bacillaire. *Compt. Rend. Soc. de biol.*, Paris 1898, p. 412.

Widal. — The serum diagnostic of typhoïd fever. *Brit M. y.* London, 1897 p. 1773.

Zerlant. — *Typhoïde abortive confirmée par le séro-diagnostic*. Thèse 1899-1900, n° 586.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT PROPOS. . . . . page 15

CHAPITRE I. — Le processus typhoïdique. 17

CHAPITRE II. — Des difficultés du diagnostic clinique de la fièvre typhoïde. 23

CHAPITRE III. — Des procédés de laboratoire employés pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. 30

CHAPITRE IV. — Difficultés pratiques des procédés plus haut énumérés. 49

CHAPITRE V. — Des procédés macroscopiques de séro-diagnostic. 55

CHAPITRE VI. — Considérations sur le procédé macroscopique Chantemesse-Rodriguez 59

I. Avantages et Technique. 59

II. Particularité du procédé 65

III. Mesure du pouvoir agglutinatif. . . . 66

CONCLUSIONS 71

BIBLIOGRAPHIE. 7

PARIS
Imprimerie Vigot Frères, 23, rue de l'École-de-Médecine.